



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Eisenstoffwechsel bei rheumatischen Entzündungsanämien

Krayenbühl, P A

Abstract: Bei chronischen Entzündungen im Rahmen von rheumatologischen Erkrankungen, aber auch chronischen Infektionen, Autoimmunkrankheiten oder malignen Tumoren kommt es häufig zu einer Entzündungsanämie (EA). Durch die per Immunaktivierung bedingte Freisetzung von Zytokinen kommt es zu einer Umverteilung des Eisens aus der Zirkulation in die Eisenspeicher der Zellen des retikuloendothelialen Systems.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-71618>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Krayenbühl, P A (2012). Eisenstoffwechsel bei rheumatischen Entzündungsanämien. *Rheuma Schweiz*:22-25.

Eisenstoffwechsel bei rheumatischen Entzündungsanämien



Dr. Pierre-Alexandre Krayenbühl
Oberarzt
UniversitätsSpital Zürich
Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin

Bei chronischen Entzündungen im Rahmen von rheumatologischen Erkrankungen, aber auch chronischen Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder malignen Tumoren kommt es häufig zu einer Entzündungsanämie (EA). Durch die per Immunaktivierung bedingte Freisetzung von Zytokinen kommt es zu einer Umverteilung des Eisens aus der Zirkulation in die Eisenspeicher der Zellen des retikuloendothelialen Systems.

Interleukin 6 stimuliert die Bildung des Eisen-regulierenden Hormons Hepcidin, was zu einer verminderten enteralen Eisenresorption und Rückführung von Eisen aus den Makrophagen in die Blutzirkulation bewirkt. Daneben hemmen die Zytokine die Proliferation und Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen und führen zu einer Reduktion der Bildung und Wirkung des hämatopoietischen Hormons Erythropoietin. Die chronische Entzündungsanämie widerspiegelt sich laborchemisch durch folgende Eisenparameter-Konstellation:

- normales bis erhöhtes Serumferritin
- Erythrozytäre Normo- bis Hypochromasie
- erniedrigte Transferrinsättigung

Die Anämie ist hyporegenerativ mit tiefer oder inadäquat normaler Retikulozytenzahl. Das Ausmass der Anämie bei rheumatologischen Erkrankungen ist in der Regel mild um 10–12 g/dl¹. Oft besteht aber gleichzeitig ein Eisenmangel, welcher die Anämie aggravieren kann. Die diagnostische Beurteilung eines Eisenmangels bei gleichzeitiger EA ist schwierig, da das Serumferritin als Akutphasenprotein bei Entzündungen erhöht sein kann. Ebenso kann das Serumferritin bei gleichzeitiger Hepatopathie oder Hämolyse erhöht sein und widerspiegelt dann nicht adäquat die Eisenspeicher. Im folgenden

werden auf die üblich im Blut bestimmbaren Eisenparameter eingegangen und beschrieben wie anhand dieser Parameter ein absoluter Eisenmangel in der EA, insbesondere bei rheumatologischen Krankheiten wie der rheumatoiden Arthritis (RA), abgeschätzt und therapiert werden kann.

1. Eisenspeicher

Der zuverlässigste Parameter in der Diagnostik des Eisenmangels ist üblicherweise das Serumferritin welches die Eisenspeicher widerspiegelt. Prinzipiell kann man davon ausgehen, dass bei Patienten mit einer EA und einem Serumferritinwert unter 30 µg/l gleichzeitig ein Eisenmangel besteht. Bei einem Serumferritinwert über 100 µg/l liegt kein absoluter Eisenmangel vor². Dieser obere Grenzwert, ab welchem kein Eisenmangel zu erwarten ist, konnte anhand von Knochenmarkuntersuchungen ebenfalls bei Patienten mit RA gezeigt werden³. Schwieriger wird die Differenzierung, ob wirklich ein Eisenmangel besteht, bei Serumferritinwerten zwischen 30 und 100 µg/l. In einer Arbeit von Hansen et al 1983 wurden 38 Patienten mit RA und einer Anämie mittels Knochenmarkbiopsie auf einen Eisenmangel untersucht. 21 von 38 (55%) wiesen im Knochenmark keine oder nur minimale Eisendepots auf⁴. Ein Serumferritin von unter 60 µg/l konnte in dieser Arbeit am besten einen absoluten Eisenmangel voraussagen. 12 von 14 Patienten mit RA und absolutem Eisenmangel hatten einen Serumferritinwert unter 60 µg/l, was einer Sensitivität und Spezifität von 86 % resp. 88.5 % entsprach. Das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV, vgl. unten) zeigte eine schlechte Sensitivität, aber bei einem MCV Cutoff-Wert von unter 80 fl wies es mit einer Spezifität von 100 % auf einen absoluten Eisenmangel hin. In Ihrer Folgearbeit behandelten die Autoren 67 Patienten mit RA und Eisenmangel während 3 Monaten mit oralem Eisen. In 83 % der Patienten mit Serumferritinwerten zu Beginn unter 60 µg/l und gleichzeitiger Anämie kam es zu einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration; 79 % dieser Patienten hatten ein C-reaktives Protein (CRP) vor der Therapie von über 20 mg/l⁵. Mulherin et al. untersuchte 45 Patienten mit RA und Anämie mittels Knochenmarkuntersuchung. Bei 47 % der Patienten fand man kein Eisen im Knochenmark. Serumferri-

tin, MCV und Transferrinsättigung waren signifikant höher bei Patienten mit reiner Entzündungsanämie ohne Eisenmangel. Anhand dieser 3 Parameter konnte ein absoluter Eisenmangel in 94 % der Patienten vorausgesagt werden (Kriterien: Serumferritin $<40\mu\text{g/l}$, MCV $\leq 85\text{ fl}$ und Transferrinsättigung $<7\%$, vgl. Algorithmus in 6). In einer anderen Studie zeigte ein Serumferritin-Cutoff von $50\mu\text{g/l}$ die beste Sensitivität und Spezifität um eine erfolgreiche Eisentherapie (mit entsprechendem Hämoglobinanstieg) vorauszusagen⁷.

2. Eisenversorgung der Erythropoiese

Mittels Serumferritin lässt sich auch bei Patienten mit EA abschätzen, ob leere (Serumferritinwert $<30\mu\text{g/l}$) oder genug Eisenspeicher (Serumferritinwert $>100\mu\text{g/l}$) bestehen. Wie oben beschrieben bestehen bei Serumferritinwerten zwischen 30 und $100\mu\text{g/l}$ diagnostische Unsicherheiten, ob tatsächlich ein absoluter Eisenmangel besteht. Selbstverständlich ist und bleibt die Knochenmarkpunktion der Goldstandard um die Eisenreserven am zuverlässigsten abzuschätzen.

(Abb. 1). Ergänzend zum Serumferritin können jedoch weitere Parameter im Blut, die direkt die Eisenversorgung im Knochenmark widerspiegeln, Informationen bezüglich der Eisenversorgung liefern und somit in den meisten Fällen auf eine invasive Knochenmarkpunktion verzichtet werden.

Löslicher Transferrinrezeptor:

Da der lösliche Transferrinrezeptor wenig durch inflammatorische Zustände beeinflusst wird, eignet sich die Bestimmung dieses Parameters bei Patienten mit EA. Transferrin-Rezeptoren sind zellständige Rezeptoren die Eisen-beladenes Transferrin aufnehmen können. Diese Rezeptoren befinden sich

in hohem Masse auf den roten Vorläuferzellen. In Situationen von absolutem Eisenmangel kommt es zu einer Aufregulierung dieser Rezeptoren an der Oberfläche. Ein Teil der Rezeptoren wird abgespalten, deren gemessene Konzentration im Blut ist proportional zur eigentlichen Rezeptorendichte (somit hohe Werte bei absolutem Eisenmangel). Zu bedenken ist aber, dass Krankheiten mit gesteigerter Erythropoiese (z.B. Polyzythaemia vera, hämolytische Anämien) ebenfalls mit erhöhten Werten einhergehen. Entsprechend finden sich tiefere Werte bei Entzündungsanämien ohne Eisenmangel oder bei hypoproliferativen Anämien wie z.B. der renalen Anämie. Punnonen et al. untersuchten Knochenmarkbiopsien von 129 Patienten mit Anämie. Dabei zeigt der Quotient von löslichem Transferrinrezeptor/log Serumferritin (=TfR-F Index) bei einem Wert von 1.5 eine Sensitivität und Spezifität von 98 % resp. 100 %, eine reine EA von Anämien mit zusätzlichem Eisenmangel zu unterscheiden (im Vergleich: Serumferritinwert von $41\mu\text{g/l}$ zeigt eine Sensitivität und Spezifität von 91 % resp. 98 %, 8).

Transferrinsättigung

Die Transferrinsättigung ist typischerweise sowohl bei einer EA mit und ohne gleichzeitigem Eisenmangel erniedrigt. Ein Wert unter 16 % spricht für eine mangelnde Eisenversorgung im Knochenmark^{9,10}. Normale oder gar erhöhte Transferrinwerte sprechen eher für das Vorliegen eines absoluten Eisenmangels, wogegen bei einer chronischen EA eher normale bis leicht reduzierte Transferrinwerte vorliegen (Sättigung aber auch tief). Zu beachten ist, dass die Bestimmung der Transferrinsättigung innerhalb eines Tages substantiell variieren kann, ebenso auch von Tag zu Tag¹¹.

Erythrozytenindices

Ein MCV unter 80 fl kann, wie oben erwähnt, schon recht spezifisch auf eine reduzierte Eisenversorgung der Erythropoiese hinweisen. Da aber das MCV einen Mittelwert über die ganze Erythrozytenpopulation mit einer Ueberlebenszeit von 120 Tagen repräsentiert, können Veränderungen erst verzögert erkannt werden. Ein deutlich erniedrigtes MCV findet sich primär bei Thalassämien. Im Vergleich dazu spricht eine deutliche erythrozytäre Hypochromasie stark für einen Eisenmangel. Um eine ungenügende Eisenversorgung der Blutbildung im Knochenmark früher zu erkennen, können der Prozentsatz an hypochromen Erythrozyten (= % hypochrome EC) oder der Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHr) verwendet werden. Als hypochrome Erythrozyten gelten solche, deren Hämoglobinkon-

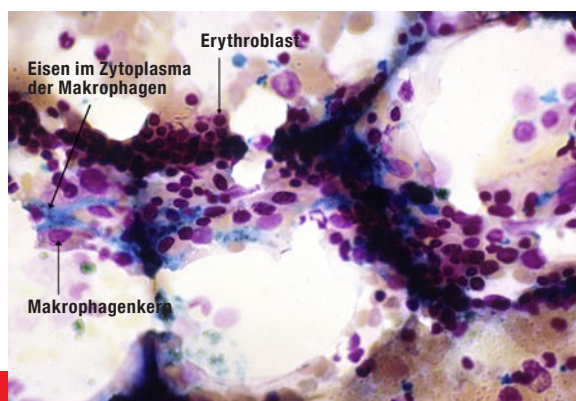


Abb. 1: Berlinerblau-Färbung eines Knochenmarkaspirates in 500-facher Vergrösserung. Blau gefärbtes Eisen im Zytoplasma der Makrophagen (Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. J. Goede, Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich)

zentration unter 28 g/dl liegen. Normalerweise beträgt der Anteil hypochromer Erythrozyten unter 2,5 % im Blut. Liegt eine Anämie vor, kann man bei einem Anteil von 10 % von einer eisendefizitären Blutbildung ausgehen¹². Im Gegensatz zu den erwähnten Markern wie Serumferritin oder Transferrinsättigung reflektiert der prozentuale Anteil an hypochromen Erythrozyten im Blut das Ausmass der Eisenversorgung der Erythropoiese im Knochenmark. Ebenfalls verwendet werden kann der CHr. Ein Wert unter 29 pg weist auf eine eisendefizitäre Erythropoiese¹³.

Beurteilung des Eisenhaushaltes bei der Entzündungsanämie

Da das Serumferritin ein Akutphasen Protein ist, kann es bei EA erhöht sein und somit die Diagnostik, ob ein absoluter Eisenmangel besteht, erschweren. Bei einem Serumferritin unter 30 µg/l kann man von einem absoluten Eisenmangel ausgehen und eine Therapie kann eingeleitet werden (vgl. unten). Bei Serumferritinwerten über 100 µg/l kann von genügend gespeichertem Eisen im Körper ausgegangen werden und dementsprechend sollte bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen ohne substantielle Niereninsuffizienz (mit potentieller renaler Komponente auf die Blutbildung) keine Eisentherapie erfolgen. Bei Serumferritinwerten zwischen 30–100 µg/l und gleichzeitiger Anämie kann der TfR-F Index bestimmt werden. Ein TfR-F Index über 1,5 weist mit guter Sensitivität und Spezifität auf tatsächlich leere Eisenspeicher hin (Limitation der Bestimmung des lös. Transferrin-Rezeptors vgl. oben). Sollte der TfR-F Index normal sein, bestehen aber gleichzeitig veränderte Erythrozytenindices die auf eine unzureichende Eisenversorgung der Erythropoiese hinweisen (vgl. oben), ist von einem funktionellen Eisenmangel auszugehen. Bei Serumferritinwerten unter 100 µg/l (und allenfalls doch bestehenden knappen Eisenvorräten) und Hinweisen auf eine eisendefizitäre Erythropoiese, kann ein Therapieversuch bei rheumatologischen Entzündungsanämien mit Eisen versucht werden (vgl. unten); ein entsprechender Anstieg der Erythrozytenindices würde auf einen bestehenden Eisenmangel hinweisen.

Therapie der chronischen Entzündungsanämie

Serumferritin < 30 µg/l

Eine Eisentherapie sollte bei Patienten mit absolutem Eisenmangel durchgeführt werden. Wie oben beschrieben zeigen schon Arbeiten vor 25 Jahren, dass eine orale Eisentherapie bei Patienten mit RA, insbesondere mit erhöhten Entzündungszeichen, einen Hämoglobinanstieg bewirken kann⁵. Interes-

santerweise fand eine kürzlich erschienene Arbeit, dass Patienten mit chronischer EA und gleichzeitigem absolutem Eisenmangel tiefe Hepcidinwerte aufwiesen und somit eine enterale Eisenaufnahme auch bei EA durchaus möglich ist¹⁴. Allenfalls wird in Zukunft eine etwaige Hepcidinbestimmung in der Entscheidungsfindung, wie und wann eine Therapie sinnvoll ist, eine wesentliche Rolle spielen. Daneben übt Eisen Hämoglobin-unabhängige Funktionen aus, umso mehr ist eine Eisentherapie bei absolutem Eisenmangel empfehlenswert¹⁵. Selbstverständlich sollte stets die Aetiologie des Eisenmangels sorgfältig abgeklärt werden (vgl. gastrointestinale Blutungen) und an andere Ursachen der Anämie, die insbesondere bei rheumatologischen Erkrankungen auftreten können (wie z.B. medikamentös-toxische bedingte Knochenmarksuppression, autoimmun-hämolytische Prozesse, renal bedingt verminderte Erythropoietinproduktion oder Mangel an Vitamin B12/Folsäure Mangel), gedacht werden. Initial sollte ein therapeutischer Versuch mit oralem Eisen gestartet werden. Wird die Therapie nicht vertragen, kommt es zu keinem substantiellen Anstieg der Hämoglobinkonzentration oder liegt eine ausgeprägte symptomatische Anämie vor, kann auf eine parenterale Therapie gewechselt werden. Dabei kann 200 mg Eisen einmal wöchentlich intravenös verabreicht werden. Die zu verabreichende Gesamtdosis ist schwierig abzuschätzen und hängt von der Höhe des initialen Serumferritinwertes, Erythrozytenindices und insbesondere vom Verlauf der Hämoglobinkonzentration unter Substitution ab. Sicherlich darf bei absolutem Eisenmangel von einer kumulativen Dosis bis zu 600–800 mg ausgegangen werden. Anzumerken ist, dass die Bestimmung des Serumferritin nach Eisengabe innerhalb einer Zeitspanne von mindestens 3 Monaten (nach parenteraler Gabe) nicht zuverlässig ist. Deswegen sollte die Hämoglobinkonzentration und insbesondere der Anteil an hypochromen Erythrozyten als Verlaufsparemeter genommen werden. Bei einem Anteil von unter 10 % hypochromer EC kann die Eisengabe meist gestoppt werden.

Serumferritin zwischen 30–100 µg/l

Grundsätzlich sollte eine Eisentherapie nur bei einem absoluten Eisenmangel durchgeführt werden. Bei Serumferritinwerten von 30–100 µg/l wird man aber auch mit den oben besprochenen Indices nicht mit absoluter Sicherheit einen zusätzlichen bestehenden absoluten Eisenmangel von einem funktionellen Eisenmangel unterscheiden können. Wie kürzlich in einer Studie untersucht, führt Eisenmangel per se, d.h. ohne Anämie zu Fatigue und

verbessert sich unter der Eisentherapie¹⁶. Fatigue ist eines der wichtigsten Symptome und Parameter der Lebensqualität in Patienten mit RA^{17,18}. Ebenso scheint die Korrektur der Anämie die Lebensqualität bei Patienten mit RA zu verbessern¹⁹. In einer eben erschienen, nicht placebo-kontrollierten Studie bei 40 Patienten mit RA und Hämoglobinwerten unter 9 g/dl mit und ohne Eisenmangel in der Knochenmarkuntersuchung, wurde repetitiv Eisen intravenös verabreicht. Unter der Eisengabe kam es zu einer deutlichen Hämoglobinkorrektur und insbesondere zu keiner Verschlechterung (jedoch auch nicht signifikanten Verbesserung) der Synovitiden, wie in früheren Arbeiten vermutet²⁰.

Ein empirischer Eisen-Therapieversuch scheint mir bei Serumferritinwerten zwischen 30–100 µg/l bei einer EA anhand der oben erwähnten Argumente gerechtfertigt. Schliesslich wird das Ansprechen auf die Eisengabe mit Ansteigen der Hämoglobinkonzentration beweisend für das Vorliegen eines tatsächlich bestandenen Eisenmangels sein. Eine parenterale Therapie sollte einer oralen Therapie in diesen Fällen vorgezogen werden. 100 mg Eisen kann dabei intravenös verabreicht werden, 10 Tage später kontrolliert man, ob der Hämoglobingehalt in den Retikulozyten (CHr) angestiegen ist. Ebenso weist ein Ansteigen der Retikulozyten (nach 2–3 Wochen) sowie der Rückgang des % Anteils der hypochromen ECs (nach 4–6 Wochen) auf einen Nutzen der Eisentherapie hin. Steigt die Hämoglobinkonzentration im Verlauf nicht weiter an, sollte kein Eisen mehr verabreicht werden.

Serumferritinwerten über 100 µg/l, Erythropoietin

Bei Serumferritinwerten oberhalb 100 µg/l ist eine Eisentherapie normalerweise nicht zu empfehlen. Der Einsatz von Erythropoietin in Kombination mit der Eisentherapie wurde, anders als bei Patienten mit renaler Anämie, erst wenig untersucht. In einer 1996 publizierten randomisierten, placebo-kontrollierten Arbeit wurde bei 70 Patienten mit entzündlich-aktiver RA und Entzündungsanämie dreimal wöchentlich rekombinantes Erythropoietin verabreicht. Bei Studienbeginn betrug der Median des Serumferritins in der Erythropoietingruppe 93 (208–402, 5 und 95 Perzentile) und 79 (25–241), das heisst es bestand kein offensichtlicher Eisenmangel. Unter der Erythropoietintherapie erreichten 94 % der Patienten eine normale Hb-Konzentration im Vergleich zu 22 % in der Placebogruppe. Ebenso konnte eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität beobachtet werden²¹. Andere Studien bei Patienten mit RA fanden hingegen keine signifi-

kante Effekte der Erythropoietingabe im Vergleich zu Placebo auf die untersuchten Parameter, insbesondere kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität^{22,23}. In einer weiteren nicht placebo-kontrollierten Studie von Kaltwasser et al 2001 konnte bei 30 Patienten mit RA nach Korrektur der Anämie mittels Eisen (und Erythropoietingabe) hingegen die Fatigue gemindert und die Lebensqualität verbessert werden.²⁴

Zusammengefasst scheint es zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz-basierten Daten bezüglich der Erythropoietingabe bei Patienten mit chronischer (rheumatologischer) Entzündungsanämie zu geben, die eine Erythropoietingabe mit den potentiellen Nebenwirkungen wie z.B. Thrombosen, kardiovaskulären Problemen und insbesondere hohen Kosten generell rechtfertigen würden. Zudem wird häufig die Therapie der rheumatologischen Grundkrankheit per se mit einer Verbesserung der Anämie respektive des funktionellem Eisenmangels einhergehen, welche die Ursache der chronischen Entzündungsanämie darstellt.

Take home Message

- Die Entzündungsanämie ist laborchemisch gekennzeichnet durch ein normales bis erhöhtes Serumferritin, ein tendenziell hypochromes erythrozytäres Blutbild und eine erniedrigte Transferrinsättigung.
- Bei einer Entzündungsanämie und Serumferritinwerten unter 30 µg/l kann man von einem zusätzlichen absoluten Eisenmangel ausgehen. Die Ursache des Eisenmangels sollte aktiv abgeklärt werden und eine Eisentherapie ist indiziert.
- Bei einer Entzündungsanämie und Serumferritinwerten von 30–100 µg/l ist das Detektieren eines gleichzeitigen Eisenmangels schwieriger. Bei einem TfR-F Index (Transferrinrezeptor/log Serumferritin) über 1.5 ist ebenfalls von fehlenden Eisendepots auszugehen. Bei Werten unter 1.5, aber Hinweisen auf eine eisendefizitäre Erythropoiese, kann eine empirische Therapie mit parenteralem Eisen versucht werden.
- Bei Serumferritinwerten von über 100 µg/l sollte keine Eisen verabreicht werden. Aktuell bestehen keine Evidenz-basierte Daten, die eine Erythropoietingabe bei rheumatischen Entzündungsanämien generell rechtfertigen würden. **rh**



Die Literaturhinweise aller Artikel finden Sie unter:

www.rheuma-schweiz.ch/fachzeitschrift/iit13